Aus der III. Medizinischen Universitäts-Klinik
(Leiter: Prof. Dr. Unverricht).

Untersuchungen über die Bilirubinkonzentration der Duodenalflüssigkeit nach peroraler und intraduodenaler Verabreichung von Vitamin A und Vitamin C — allein und in Kombination mit einem Cholagogum

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Alfred Leibig
Arzt aus München

Tag der Promotion: 14. April 1939

Rudolph Pfau, Buchdruckerei und Verlagsanstalt, Berlin NW 7.

M 7

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Siebeck

Referent: Prof. Dr. Unverricht

Korreferent: Geheimrat Prof. Dr. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die rein empirisch gefundenen Tatsachen einer weitgehenden subjektiven und objektiven Besserung bestimmter Formen von Hepatopathien bei Verabreichung eines Cholagogas und Vitamin C, im Gegensatz zur Unbeeinflußbarkeit des symptomatischen Bildes bei Kombination mit Vitamin A, war der Anlaß systematisch an einer größeren Anzahl von leber- und gallengesunden Patienten die Wirkung der Vitamine A und C auf die Bilrubinausscheidung im Duodenalinhalt zu untersuchen. Bei dem bereits längere Zeit vor Durchführung der vorliegenden Arbeit vorgenommenen Versuch bestimmte Erkrankungen des Galle- und Lebersystems mit dem im Handel als Cholagum bezeichneten Präparat Cholagutt und Vitamin C zu behandeln, wurde in zahlreichen Fällen der Eindruck gewonnen, daß nicht nur das Krankheitsgeschehen in seinem zeitlichen Ablauf, sondern auch das Krankheitsbild in seiner Schwere günstig beeinflußt wurden. So trat z. B. in einzelnen Fällen von Ikterus catarrhalis, die vorher allen medikamentösen und diätetischen Einflüssen trotzten, bei kombinierter Verabreichung dieser beiden Pharmakoga eine überraschend deutliche Aufhellung des Ikterus und in kürzester Zeit ein Verschwinden der Beschwerden ein. Im Gegensatz dazu standen die Versuche mit Vitamin A: in keinem einzigen Fall war in überzeugender Weise eine Besserung des klinischen Bildes und des subjektiven Befindens der Patienten festzustellen, obwohl auch hier theoretisch die Möglichkeit einer therapeutischen Beeinflußbarkeit von vorneherein nicht von der Hand gewiesen werden kann. Insgesamt wurden an 42 Patienten 118 Duodenalsonden gelegt und die Bilirubinkonzentration der Duodenalflüssigkeit nach verschiedenartiger Applikation der Vitamine A und C und des Präparates Cholagutt bestimmt.

I. *Theoretischer Teil.*

Vitamin C findet sich im menschlichen Organismus hauptsächlich in der Nebenniere, daneben vor allem in Leber, Milz und Niere. Die ersten Untersuchungen über den Vitamin-C-Stoffwechsel stammen von Harris und Ray. Spezifisch für die Wirkungsweise der Askorbinsäure ist das starke Reduktionsvermögen. Das oxydierte Vitamin C, das noch seine volle Wirksamkeit besitzt, kann durch die Gewebe leicht zur ursprünglichen Form reduziert werden. Inwieweit

diese Art Katalysatorwirkung der Askorbinsäure unmittelbar der Gesamtverbindung oder schwer faßbaren, labilen Zwischenverbindungen zukommt, ist noch nicht geklärt.

Auf Zusammenhänge zwischen Leberfunktion und Vitamin-C-Gehalt des menschlichen Organismus ist bereits von zahlreichen Autoren hingewiesen worden. In der Frischleber wurde einwandfrei Vitamin C nachgewiesen. Kreitmar fand, daß bei saponinanäemischen Katzen das Vitamin C ähnlich dem perniciosa-wirksamen Leberstoff antianaemisch wirkt. Die Wirkung des Vitamins C trat dabei als zusätzlicher Effekt über die zu erwartende Leberwirkung in Erscheinung. Böger und Martin unternahmen den Versuch, die Perniciosa durch eine Kombination von Leberpräparaten und Vitamin C zu behandeln. Sie fanden eine Verstärkung der Leberwirkung durch Vitamin C. In zahlreichen Leberpräparaten wurde u. a. von Diehl, Moll und Schroeder zwar eine reduzierende Substanz nachgewiesen, diese war jedoch antiskorbutisch unwirksam (vgl. Koser; Seydenheim). Von einem günstigen diuretischen Effekt des Vitamins C bei Lebercirrhosen berichten u. a. Spengler, ferner Henkel. Spengler führt allerdings gleichzeitig selbst an: „Ob es sich dabei um eine spezifisch diuretische und damit leberentlastende Wirkung handelt oder um eine direkte Einwirkung auf die Leber im Sinne einer Anregung zur Bildung von Regenerationen des Leberparenchyms muß weiteren Forschungen überlassen bleiben." Nach neueren Untersuchungen enthalten Leber, daneben auch Milz und Niere ein Ferment, das den Zucker Mannose in Askorbinsäure zu verwandeln vermag.

Die Askorbinsäure beeinflußt allgemein in hohem Maße das fermentative Gleichgewicht der Zellen. Auf diese allgemeine Wirkung der Vitamine haben bereits v. Euler, Glick und Biskind; Charles und Mitarbeiter; Hoffmann, Bauer und Feil, Keeser u. a. hingewiesen. Hier sind auch die Beziehungen des C-Vitamins zu den enzymatischen Kohlehydratspaltungen zu erwähnen. Die Aktivität des eiweißspaltenden Cathepsins wird durch kleine Mengen Askorbinsäure beträchtlich erhöht, eine Wirkung, die, wie Karrer und Zehender beweisen konnten, für das Vitamin C jedoch nicht spezifisch ist. Auch auf andere Fermente — angeführt seien nur die Weizenamylase, die Esterase und die Phosphatase — wurde eine Einwirkung des Vitamin C beobachtet. Hannes gibt an, daß β-Malz-Amylase durch Behandlung mit Askorbinsäure gehemmt, die in inaktiver Form vorliegende tierische β-Amylase

der Leber und Bauchspeicheldrüse durch Askorbinsäurezufuhr jedoch aktiviert wird (vgl. auch Purr). An ausgedehnten Versuchen stellte Ammon fest, daß das Vitamin C einen wesentlichen Bestandteil der Leberesterase darstellt. v. Pantschento-Jurewicz und Kraut beobachteten im Tierversuch, Kosters beim Menschen eine Esterasesteigerung nach Vitamin-C-Verabreichung. Von einem deutlichen Sinken des Blutzuckers nach größeren Dosen intravenös verabreichten Vitamin C berichten u. a. Stepp und Schroeder. P. Holtz spricht von einer die diastatischen Fermente hemmenden Eigenschaft des Vitamins, Roller, der den Einfluß der Askorbinsäure auf die Glukosurie bei Diabetes mellitus untersuchte, fand ebenfalls nach Vitamin-C-Zufuhr ein Sinken des Harnzuckers. Eine deutliche Verstärkung der Insulinwirkung beobachteten Stepp, Schroeder und Altenburger nach Verabreichung von Vitamin C. Ihre Befunde stehen allerdings im Widerspruch mit denen von Kreitmair. Die negativen Resulate bei Vorliegen infektiöser Prozesse werden von den 3 Autoren durch den abnormen Vitamin-C-Verbrauch bei sämtlichen mit Fieber einhergehenden Erkrankungen erklärt. Bei Darreichung von Orangensaft, zusammen mit Glukose durch die Schlundsonde appliziert, stellte Collazo an normalen Kaninchen eine wesentlich größere Glykogenzunahme in Leber und Muskel fest als bei Kontrolltieren. Im gleichen Sinne sind auch die Versuche Altenburgers zu werten, der die Ansicht vertritt, daß dem Vitamin C nicht nur eine glykogenspeichernde, sondern auch eine einen gesteigerten Glykogenabbau hemmende Wirkung zukommt. Auf Wechselbeziehungen des C-Vitamins und des Glykogens in der Leber hat u. a. auch Diehl hingewiesen. Er betont, daß ein Mangel an Vitamin C immer mit einem Mangel an Glykogen vergesellschaftet sei. Von ähnlichen Beobachtungen berichten auch Fischbach und Terbrüggen. Auch zum Bilirubin bestehen Beziehungen: Lauersen und Sauerbruch fanden eine zersetzende Wirkung der Askorbinsäure auf das Diazorreagens im Sinne einer Zerstörung der Diazogruppe.

Die zahlreichen Beziehungen des Vitamins C zum Leberstoffwechsel wurden nur andeutungsweise angeführt. Aehnliche Beziehungen, z. T. viel deutlicher erkennbar, lassen sich auch zum Vitamin A aufzeigen. Das mit der Nahrung aufgenommene Carotin, das Provitamin des Vitamin A, wird bekanntlich im normalen Stoffwechselgeschehen mit Hilfe des Ferments Carotinase in Vitamin A umgewandelt und zwar vorwiegend in der Leber. Die Umwandlung der Carotine kann der Organismus jedoch nur unter der Voraus-

setzung ausführen, daß die mit der Nahrung angebotenen Carotine den β-Ion-Ring und die Doppelbindung in der richtigen Form enthalten. Das Vitamin A bedarf im Gegensatz zum Carotin zu seiner Resorption der Gegenwart von Fett. Stepp gibt an, daß bei peroraler Verabreichung die Resorption des Vitamin A mit Hilfe von Galle erfolgt, er fand das Vitamin bereits 2—3 Stunden nach der Verabreichung im ductus thoracicus. Zytologische Untersuchungen über die Speicherung des Vitamin A in der Leber liegen u. a. von Tunutti vor. Von schweren Veränderungen des Leberparenchyms nach übermäßiger Vitamin-A-Zufuhr wird mehrfach berichtet (vgl. Drigalski und Laubmann). Ausführliche Untersuchungen über Leberfunktion und Vitamin A liegen vor von Aschoff; Steenbock, Sell und Nelson; Wendt; Lauer, Wolff und Dingemanse; Domagh und Dobeneck; Moll, Domagh und Laqueur; Kaufmann und Drigalski; Moore; Kuhn, Brockmann und Trecklenburg; Pick und Wagner. Nach Roller, der auch den Einfluß der Vitamin A auf die Glukosurie bei Diabees mellitus untersuchte, steigt bei erhöhter Vitamin-A-Verabreichung die Menge des ausgeschiedenen Harnzuckers. Von anderen Autoren werden Veränderungen unmittelbar am Leberglykogen nach Injektion größerer Dosen Vitamin A abgelehnt. Nach Untersuchungen über die Atmungsvorgänge in der Leber an Hand von Leberschnitten normaler und unter A-Mangel stehender Tiere nach der Warburgschen Methode scheint das Vitamin die Oxydationsprozesse zu fördern. Die katalytischen Wirkungen des Vitamins A bei der Autoxydation ungesättigter Fettsäuren werden in diesem Sinne gewertet. Nach Fromme und anderen Forschern besteht bei den meisten Lebererkrankungen eine A-Hypovitaminose. Bessau, der von der klinischen Seite her diesem Problem nachgegangen ist, konnte jedoch nach Vitamin-A-Zufuhr keine Besserung des klinischen Bildes bei Lebererkrankungen feststellen. Bei der diabetischen Lipaemie fanden sich, wie auch beim Ikterus mit Galleabschluß infolge Resorptionsstörungen für Carotin und Vitamin A niedrige Vitamin-A-Werte in der Leber. Nach Stepp, Kühnau und Schroeder kann bei Lebercirrhose die Verarmung des Organismus an Vitamin A so hochgradig sein, daß weder im Serum noch in der Leber das Vitamin nachgewiesen werden kann. Zu bedenken ist, daß heute noch keineswegs feststeht, ob das Absinken der Werte bei den mit Ikterus einhergehenden Lebererkrankungen allein auf Resorptionsstörungen zurückzuführen ist, oder ob nicht die Lebererkrankung als solche dafür verantwortlich gemacht werden muß.

Neben Beziehungen zu zahlreichen anderen Funktionen des menschlichen Organismus wird dem Vitamin A vor allem auch eine Beteiligung an der Steinbildung in den Harn- und Gallenwegen zugesprochen (siehe Stepp, Kühnau und Schroeder). Auch Perlmann und Weber geben an, daß das Fehlen von Vitamin A weitgehend die Konkrementbildung begünstige. Es wird jedoch von beiden Autoren die Frage offen gelassen, ob das Fehlen des Vitamins allein die Steinbildung herbeiführen kann, oder ob nicht noch andere hinzukommende Momente, z. B. Infekt, Vitalitätsherabsetzung dafür verantwortlich zu machen sind. Einen interessanten Beitrag lieferte der Japaner Saiki durch seine Versuche an Vitamin-A-frei ernährten Ratten: Im Laufe von 40 Tagen bildeten sich Harnsteine, nach 80 Tagen Nieren- und nach weiteren 160 Tagen Gallensteine. Wurde nunmehr Vitamin-A-reiches Futter verabreicht, so bildeten sich die größeren Blasensteine in 4 Monaten wieder zurück. Auch Fromme spricht sich dafür aus, daß die Neigung zu Gallen- und Nierensteinbildung durch eine Vitamin-A-Verarmung bedingt ist. Umgekehrt ist nach Weber jede Erkrankung des Gallensystems mit Resorptionsstörungen und damit mit Störungen im Vitaminhaushalt verbunden. Eine krankhafte Vitamin-A-Ausscheidung im Harn bei Erkrankung des Gallegangsystems, bei Gallenempyem, Cholecystitiden und Steineinklemmungen beobachtete u. a. auch Schneider.

Aus der Tatsache, daß die nach Verabreichung größerer Dosen von Vitamin A auftretende A-Hypervitaminose durch gleichzeitige Zufuhr von Vitamin C aufgehoben wird, wurde auf einem Antagonismus dieser beiden Vitamine geschlossen (vgl. Roller). Auch Wendt und Schroeder fanden, daß u. a. die A-Anreicherung in der Leber nach reichlicher Zufuhr von Vitamin A durch gleichzeitige Zufütterung von Vitamin C gehemmt wird. Umgekehrt wird, wie u. a. Mouriquand; Michel; v. Euler nachweisen konnten, die Wirkung der Askorbinsäure durch gleichzeitige Zufuhr von Vitamin A herabgesetzt. Auf diesem Antagonismus der Gruppe der fettlöslichen und der wasserlöslichen Vitamine ist bereits von anderen Autoren in anderem Zusammenhang hingewiesen worden.

Die Vitamine A und C spielen ohne Zweifel für den Leberstoffwechsel eine gewisse Rolle, deren Ausmaß und Bedeutung heute auch noch nicht andeutungsweise bekannt sind. In den letzten Jahren wurden jedoch einerseits die Beziehungen des Vitamins A zur Schilddrüse und andererseits die Bedeutung des Thyroxins zur Leberfunktion immer mehr erkannt. Ueber diesen „Umweg über die

Schilddrüse" ist dem Vitamin A vielleicht die Möglichkeit gegeben, „mittelbar" auf den Leberstoffwechsel und damit vielleicht auf die Bilirubinogenese einzuwirken. Durch zahlreiche Versuche bewiesen (Wendt, Voit, Dietrich, Falta, Fellinger und Hochstädt, Fleischmann und Mann, Abelin, Hochstädt, Neidthardt), darf heute die Annahme eines Antagonismus zwischen Vitamin A und Thyroxin entgegen der Ansicht einzelner weniger Autoren (vgl. Jakobi und Pomp) als gesichert gelten. Durch das Thyroxin wird nicht nur die wachstumsfördernde Wirkung des Vitamins A aufgehoben, sondern auch die normale Speicherungsfähigkeit der Leber für Vitamin A herabgesetzt. So fanden v. Euler und Klußmann bei gleichzeitiger Einverleibung von Carotin und Thyroxin, daß trotz überreichlicher Carotin-Zufuhr kein Vitamin A in der Leber gespeichert wird. Eine aufschlußreiche Arbeit über den Einfluß des Schilddrüsenhormons auf die Umbildung des Carotins im Vitamin A in der Leber bei schilddrüsenlosen Ziegen lieferte v. Fellenberg. Von ähnlichen Ergebnissen berichten auch Schneider und Widmann; Fassolt und Heidemann. Nach diesen Untersuchungen steigt der Verbrauch an Vitamin A nach Verabreichung von Thyroxin, es kommt zu einer Verminderung der Vitamin-A-Reserven in der Leber. So wurden auch beim Basedow erniedrigte Vitamin-A-Werte gefunden.

Von anderen Autoren (siehe Stepp, Kühnau, Schroeder) wird jedoch angegeben, daß die Haftfähigkeit der Leber für Vitamin A bei gleichzeitiger Thyroxin-Verabreichung nicht herabgesetzt ist, sondern im Gegenteil in der durch Thyroxin geschädigten Leber bei reichlichem Vitamin-A-Angebot mehr Vitamin als normal gestapelt wird. Die Kliniker (Siebeck, Eppinger u. a.) sprechen sich allerdings gleichfalls für einen Antagonismus des Schilddrüsenhormons und Vitamin A aus. Mehrfach wurden auch Fälle von Schilddrüsen-Erkrankungen (auch Strumen) beschrieben, die mit einer Störung der Leberfunktion verbunden waren (Pollak). Auch die Versuche über die Kaulquappen-Metamorphose werden als Beweis für einen Antagonismus dieser beiden Stoffe herangezogen (siehe Eufinger und Gottlieb). Glum und mit ihm Eufinger und Gottlieb beziehen auch die Entstehung der antithyroidalen Schutzkraft auf die Leber und bringen diesen antithyroidalen Schutzeffekt mit einer Vitamin-A-Wirkung in Zusammenhang.

Inwieweit ein Antagonismus zwischen Vitamin C und dem Schilddrüsenhormon besteht, ist noch nicht völlig geklärt. Löhr, der den Abfall des Blutjodspiegels nach intravenösen Askorbin-

säuregaben studierte, glaubte aus seinen Versuchen den Schluß einer Gegensätzlichkeit des Vitamin C zur Schilddrüsenfunktion ziehen zu können. Die thyroidale Kreatin-Ausscheidung im Harn wird nach Zufuhr größerer Mengen von Vitamin C herabgesetzt (Fischer und Oehme). Wie Hirsch und Altenburger, unabhängig voneinander nachweisen konnten, wird der durch Thyroxin hervorgerufene Glykogenschwund in der Leber durch Vitamin C bedeutend vermindert. Fischbach und Terbrüggen, die zu gleichem Ergebnis gekommen sind ,geben an, daß die durch thyreotropes Hormon erzeugbare Aktivierung der Schilddrüse sich durch fortlaufende Gaben von Askorbinsäure verhindern läßt. Giedlosz dagegen fand eine Beeinflussung der Thyroidea durch Vitamin C im Sinne einer Verstärkung der Hormonproduktion. Von ähnlichen Ergebnissen berichten auch Schneider und Widmann; auch die Untersuchungen von Plaut und Bülow; Demole und Ippen können in diesem Sinne gewertet werden. Schröder und Dormann konnten, ebenso wie Schäfer bei seinen Kaulquappenversuchen, jedoch eine direkte Einwirkung des Vitamin C auf das Thyroxin nicht feststellen. Altenburger, der den Beziehungen der Askorbinsäure zum Glykogen-Haushalt der Leber nachgegangen ist, stellt ohne Zweifel berechtigt fest, daß „eine wirkliche antithyroidale Wirkung des Vitamin C demnach auf Grund der bislang vorliegenden Versuche abgelehnt werden muß".

Beziehungen des Schilddrüsenhormons zur Leberfunktion sind bisher eindeutig nur geklärt worden, soweit es sich um den Kohlehydratstoffwechsel handelt. Die diastatischen Prozesse in der Leber werden durch Thyroxin aktiviert, es kommt zu einem vermehrten Glykogen-Abbau (siehe Altenburger). In gleicher Weise konnte auch eine Abnahme des Muskel-Glykogen-Stoffwechsels bei hyperthyreoitischen Tieren nachgewiesen werden. Die ersten Untersuchungen wurden 1897 von H. Strauß mit einer Arbeit über neurogene und thyreogene Glukosurie veröffentlicht, die er 1913 durch drei weitere Fälle von Basedow mit alimentärer Glukosurie ergänzte. Aehnliche Angaben liegen u. a. auch von Hirose und von Bauer vor. Abelin beobachtete ein Versagen der Glykogen-Produktion der Leber nach Schilddrüsenzufuhr. Die hyperthyreotische Leber vermag weder Glykogen noch Fett, Lipoide usw. zu bilden. Abelin wies, wie bereits berichtet wurde, gleichzeitig nach, daß die Leber des hyperthyreotischen Meerschweinchens auch kein Carotin zu stapeln vermag, bezw. in diesen Fällen die Umbildung in Vitamin A gehemmt oder vollständig unterdrückt ist. Veränderungen des Leberglyko-

gens und des Blutzuckers bei Besedow fanden u. a. auch Brugsch, Giesel, Aßmann. In einer Arbeit über „Blutmauserung und Leberfunktion" beschreibt Heilmeyer neben Veränderungen im Blutbild toxische Schädigungen der Leber, die u. a. auch in einer Erhöhung der Urobilin-Werte im Harn und Stuhl zum Ausdruck kamen. Wagner und Pamas versuchten durch Gaben von Thyroxin eine Mobilisation des Glykogens auf die Dauer zu erregen. Der Glykogen-Schwund unter Thyroxinwirkung stehender Tiere läßt sich nach Knittel durch Zucker-Insulingaben weitgehend aufhalten.

Untersuchungen über den Einfluß des Schilddrüsenhormons auf die Gallensekretion liegen u. a. vor von Besuglow und Tutkewitz. Injektion von Thyroxin an Fistelhunden bewirkte eine Abnahme der Gallenmenge, während durch Schilddrüsenexstirpation der umgekehrte Effekt erzielt wurde. Auch Leites und Isabolinskaja geben eine beträchtliche Herabsetzung der Gallensekretion nach Thyroxin-Zufuhr an und zwar nicht nur bei subkutaner Injektion, sondern auch bei peroraler Verabreichung über einen längeren Zeitraum hinweg.

Die bisherigen Ausführungen haben ergeben, daß ohne Zweifel Zusammenhänge zwischen Leberfunktion und den Vitaminen A und C bestehen. Diese Zusammenhänge sind entweder unmittelbarer Art, d. h. direkt zum Lebersystem oder mittelbarer Art, also über die Thyroidea. Ob über den Umweg über andere innersekretorische Drüsen noch die Möglichkeit einer Beeinflussung des Leberstoffwechsels durch diese beiden Vitamine gegeben ist, steht noch nicht fest, wird jedoch von einigen Forschern angenommen. Bei kritischer Sichtung der bisher in der Literatur angegebenen Versuche muß festgestellt werden, daß die Angaben über eine direkte Wirkung dieser Vitamine auf die Bilirubinogenese überaus spärlich sind. Auffallend sind allerdings die Ergebnisse der von dem Japaner Saiki angestellten Versuche über die Gallensteinbildung bei Vitamin-A-frei ernährten Tieren und die Rückbildung dieser Steine nach reichlicher Zufuhr von Vitamin A. Eindeutig fest stehen heute nur die Beziehungen dieser Vitamine zum Kohlehydratstoffwechsel der Leber. Von Wichtigkeit ist vor allem auch die Frage, auf welche der beiden in der Leber vorkommenden Zellsysteme die Viamine A und C gegebenenfalls einwirken. Vorbedingung zur Entscheidung dieser Frage ist die Feststellung, welche Zellen überhaupt — Leberparenchymzellen oder die dem recticulo-endothialen System angehörenden Kupfferschen Sternzellen — für die Gallenfarbstoffbildung verantwortlich zu machen sind. Der Streit geht heute nicht mehr um

die Frage, ob es eine extrahepatische Gallenfarbstoffbildung gibt oder nicht, sondern nur mehr um die Ausschließlichkeit der hepatischen bezw. extrahepatischen Gallenfarbstofferzeugung. Die extremen Richtungen, die entweder nur eine extrahepatische oder nur eine hepatische Bilirubinogenese anerkennen wollten, sind zum großen Teil verlassen worden. Die meisten Forscher nehmen heute eine vermittelnde Stellung ein.

Ein eindeutiger Beweis für die ausschließliche Rolle der Kupferschen Sternzellen bei der Gallenfarbstoffbildung ist heute noch nicht erbracht — und zwar weder durch die mikroskopischen Befunde noch die bisher ausgeführten Tierexperimente. Insbesondere ist auch bis jetzt noch nicht eine isolierte Funktionsprüfung des RES. möglich. Allerdings lehnt Aschoff (vgl. Eppinger-Lepehne-Elek) es mit Recht ab, daß durch den negativen Ausgang der Blockierungsversuche irgend eine Entscheidung in der Frage der Mitbeteiligung des RES. an der Gallenfarbstoffbildung erbracht wurde. In gleicher Weise aber fehlt, worauf im besonderen Aschoff aufmerksam macht, ein entscheidender histologischer Nachweis für eine überragende Bedeutung der Leberzellen bei der Gallenfarbstoffbildung. Vielleicht ist auch die Fragestellung insofern falsch, als nicht zu entscheiden ist, ob den Leberzellen oder den Zellen des RES. der Primat bei der Gallenfarbstoffbildung zukommt, sondern ob nicht den Leberzellen lediglich eine ausschlaggebende Rolle bei der Entstehung des Ikterus zugesprochen werden muß. Nach den bisherigen Untersuchungen kann mit Sicherheit nur ausgesagt werden, daß eines der beiden in der Leber vorkommenden Zellsysteme für die hauptsächliche Gallenfarbstoffbildung im menschlichen Körper verantwortlich gemacht werden kann. Bock wirft den Gedanken auf, daß sich unter Umständen beide Zellsysteme an der Gallenfarbstoffbildung beteiligt und zwar so, daß bei der einen Tierart mehr die einen Zellen, bei den anderen mehr die anderen Zellen belastet werden. Bei anderen Tieren könne sich die Bilirubinbildung auch im Blute vollziehen. Er hält es sogar für möglich, daß gegebenenfalls bei dem gleichen Tier die Bildungsarten je nach der Bildungsursache wechseln. Gegen diese Auffassung hat sich vor allem Schilling ausgesprochen. Eine andere Frage ist allerdings, ob bei der innigen Verflechtung der Kupfferschen Sternzellen und der Parenchymzellen nicht beide Zellsysteme an der Gallenfarbstoffbildung beteiligt sind und zwar beide Zellsysteme im Sinne einer aktiven Bilirubinogenese und nicht nur in Form einer reinen „Ausscheidungsfunktion".

wie sie von zahlreichen Forschern für die Leberzellen angenommen wird. An Versuchen, eine andere Erklärung für die Gallenfarbstoffbildung zu finden, hat es nicht gefehlt (vgl. Lepehne, Rich, Ernst, Hallay; B. Jones und Ch. H. Jones; v. Recklinghausen; Czika; Leschke; Ernst und Hallay; v. Balogh; Schreus und Carrie, Whipple und Hooper).

Diesen Problemen versuchte man auch nachzugehen über die Klärung der Frage des Wirkungsmechanismus, insbesondere des Angriffspunktes des Vitamins A an der Leber.

Nach Zusammenhängen zwischen Leberzellsystem und Vitamin A ist in den letzten Jahren häufig gesucht worden (vgl. Lasch). Wendt und König fanden ebenso wie Breuch und Scalabrino unter ihrem Material Fälle von akuter gelber Leberatrophie, bei denen trotz schwerster Leberschädigung normale Carotin- und Vitamin-A-Werte vorhanden waren. Im Gegensatz dazu beobachtete man bei Leberzirrhosen sehr niedrige, teilweise sogar Nullwerte. Lasch versuchte durch isolierte Schädigung der Leberparenchyms durch Phosphor den Nachweis zu liefern, daß der normale Vitamin-A-Stoffwechsel der Leber an die Intaktheit des RES. der Leber und nicht an das eigentliche Leberparenchym gebunden ist. Trotz schwerster histologisch nachweisbarer Schädigung des Parenchyms konnte bei den an Ratten ausgeführten Versuchen die Leber noch Vitamin A speichern. Durch die Behandlung mit Vitamin A wurde allerdings die Vergiftung abgeschwächt bezw. der Tod der Tiere verhindert. Bei langsam verlaufenden chronischen Leberschädigungen durch Phenylhydracin beobachteten Wendt und König, daß der größere Teil der Leber der getöteten Tiere frei von Vitamin A war. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte es sich, daß die Lebern, die Vitamin A enthielten, ausschließlich Schädigungen des Parenchyms aufwiesen, während sich in den Vitamin-A-freien Lebern auch Veränderungen der Kupfferschen Sternzellen fanden (vgl. auch Frank). Die Intaktheit des RES. ist also gebunden an das Vorhandensein von Vitamin A. Lasch und Roller haben weiter mitgeteilt, daß durch eine Blockierung des RES. mittels Farbstoff, Eisenzucker und Thorotrast bei Meerschweinchen die Speicherungsfähigkeit für Vitamin A weitgehend herabgesetzt wird. Auf Grund der Untersuchungen von Vonkennel, Memmesheimer, Califano, Fränkel, Scalabrino, Levadita, Forst u. a. über die elektive Wirkung des Wismuts auf das RES. haben Wendt und König Kaninchen intravenös Wismut injiziert und den Vitamin-A-Gehalt der Leber der Versuchs-

tiere mit dem der Kontrolltiere verglichen. Die Vitamin-A-Bestimmung ergab in allen mit Wismut vorbehandelten Lebern ein völliges Fehlen des Vitamin A. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß das RES. der Leber in nahen Beziehungen zum Vitamin-A-Stoffwechsel steht. Auch Lasch spricht sich dafür aus, daß der Vitamin-A-Stoffwechsel wahrscheinlich an das RES. gebunden und unabhängig vom Leberparenchym ist. Nach den histologischen Untersuchungen von Domagh und Dobeneck, Domagh und Laqueur, Drumond, Golding und Walter dürfte die Ursache darin zu sehen sein, daß die Lypoidspeicherung in erster Linie im RES. vor sich geht und zwar in den Kupfferschen Sternzellen der Leber, in den Pulpazellen der Milz und in den Kapillarendothelien der Nierenglomerulie und der Lunge.

Die bisherigen theoretischen Betrachtungen haben ergeben, daß eine Wirksamkeit der Vitamine A und C auf die Gallenproduktion nicht ohne weiteres abgelehnt werden kann. Zwischen diesen Vitaminen und dem Leberstoffwechsel — gleichgültig auf welche der beiden Zellsysteme diese Stoffe einwirken — bestehen nicht nur zahlreiche unmittelbare Beziehungen, sondern darüber hinaus ist auch eine Angriffsmöglichkeit an der Leber indirekter Art, d. h. über die Schilddrüse theoretisch möglich.

Neben den Versuchen mit Vitamin A und C wurde gleichzeitig auch der Einfluß des als Cholagoga im Handel befindlichen Präparates Cholagutt auf die Gallenabsonderung in das Duodenum untersucht, nachdem vorher an zahlreichen Versuchen eine klinische Wirksamkeit dieses Präparates bei verschiedenen Affektionen des Gallenblasenlebersystems — vorwiegend bei Dyskinesien im Sinne v. Bergmanns — angenommen werden mußte.

Das Präparat stellt einen nach einem besonderen Verfahren gewonnenen Frischextrakt aus Chelidonium majus, Lavandula spica, Carduus marianus und Podophyllin dar, bei dem nach Angabe zahlreicher Untersucher die Wirkstoffe der Pflanze erhalten sind.

Das Chelodonium wird aus dem Schöllkraut gewonnen und enthält zahlreiche Alkaloide. Es hat morphinähnliche und paverinähnliche (antispasmodische) Wirkung und wird bereits seit langem (Dioskorides, Plinus, Paracelsus, Osiander, Hufeland u. a.) bei Lebererkrankungen aller Art verwendet. Die Homöopathie verordnet es heute bei akuter und chronischer Hepatitis, bei Ikterus, Gallensteinen usw. Es wirkt analgetisch, spasmolytisch und baktericid. Carduus marianus ist das vielgerühmte Lebermittel Rademachers, der es bei chronischen Leber- und Milzleiden, akuter Hepatitis mit Seitenstechen, bei Ikterus, Gallensteinkolik anwendete. Schulz, der

die Angaben Rademachers nachprüfte, konnte die Befunde bestätigen. Es hat cholagoge, diuretische und angeblich auch baktericide Wirkung. Die galleerzeugende Wirkung der Lavendula spica ist erst in neuerer Zeit bekannt geworden. Wie durch verschiedene Arbeiten gezeigt wurde, können ätherische Oele durch ihre Lipoidilöslichkeit den Weg in die Leber finden. Sie sind in der Lage, durch einen funktionellen Reiz einen spezifischen Einfluß auszuüben und zwar in Richtung einer reichlichen Absonderung dünnflüssiger Galle. Podophyllin ist ein seit langem in der Heilkunde angewandtes Laxantium. Es hat carminativ-laxierende Wirkung, gleichzeitig erhöht es die Menge der ausgeschiedenen Gallensäuren und damit indirekt die Gallenmenge. Nach Rutherford, Stransky, regt Podophyllin die Gallenbildung an, nach den Befunden von J. Bauer und Spiegel erhöht es sogar den Bilirubingehalt des Blutes, was von den Autoren auf eine erhöhte Gallenbildung zurückgeführt wird. Als Bestandteil zahlreicher Gallenmittel hat es sich gut bewährt.

Durch die Kombination dieser vier Stoffe ist eine Vielheit der Wirkungen erzielt. Ein Teil der Pharmakoga enthält ätherische Oele und glykosidartige Bitterstoffe, denen in der Volksmedizin eine cholagoge und choleretische Wirkung zugeschrieben wird. Vogt, vom Agatha-Krankenhaus in Köln, fand eine günstige therapeutische Wirksamkeit des Cholagutts bei leichten und mittelschweren Fällen von Gallenkoliken. Er berichtet von einer Zunahme der Sekretionsmenge nach intraduodenaler Chalogutt-Verabreichung, u. a. verstärkte sich bei einem Patienten mit Ikterus unklarer Genese, der nach einwandfrei verlaufender Cholecystektomie auftrat, der Ikterus nach Verabfolgung von dreimal 5 Tropfen Cholagutt pro die so erheblich, daß das Cholagutt nach 3 Tagen abgesetzt werden mußte. Später stellte sich heraus, daß es sich um einen Verschluß des Gallenabführganges durch narbiges Gewebe handelte. Auch in anderen Fällen versuchte Vogt den Nachweis zu führen, daß Cholagutt eine Steigerung der Gallensekretion erzeugen kann. In gleicher Weise gibt E. Meyer für Cholagutt eine galleerzeugende und galletreibende Wirkung an. Den stärksten Anteil an der choleretischen bezw. cholagogen Wirksamkeit dürfte dabei wahrscheinlich die Lavendula spica haben.

II. *Versuchsanordnung und Versuche. Ergebnisse.*

Die Bestimmungen der Bilirubinkonzentration des Duodenalinhaltes nach peroraler und intraduodenaler Applikation der Vitamine A und C — allein und in Kombination mit Cholagutt — wurde bei an 47 Patienten gewonnenen 118 Duodenalinhalten durchgeführt. Zur Gewinnung des Duodenalsaftes wurde die 1909 von Einhorn eingeführte Duodenalsonde verwendet.

Seit langem ist bekannt, daß die Gallenabsonderung in das Duodenum weitgehend abhängig von der aufgenommenen Nahrung ist.

Die Angaben in der Literatur über den Einfluß der Ernährung auf die Gallenabsonderung und die Bilirubinkonzentration des Duodenalinhaltes sind teilweise sehr widersprechend. Nach zahlreichen Autoren, u. a. Sowalischina, der den Einfluß von Dauerdiäten auf die Gallenbildung untersuchte, steht die Gallenabsonderung weitgehend in Abhängigkeit vom Speiseregime, und zwar wird nicht nur die Gallenmenge, sondern auch der Bilirubingehalt beeinflußt. Fleischdiät hat nach Sowalischina einen stärkeren galletreibenden Effekt als Haferdiät; Fleischdiät erzeugte eine Zunahme des Bilirubingehaltes. Nach Neubauer haben die Eiweiße den stärksten Einfluß auf die Gallenabsonderung, dann kommen die Fette, dann die Kohlehydrate. Auch er fand, daß bei Eiweißzufuhr die Gallenmenge steigt, diese Steigerung jedoch weitgehend von der Art des zugeführten Eiweißes abhängig ist. Stransky, Voit, Boyden, Okada sehen Fleisch als Excitantium der Gallenfortleitung an. Specht fand bei seinen Versuchen an cholecystektomierten Hunden keinen Einfluß fleischfreier Nahrung auf die Gallenabsonderung. Klodniszki, Boyden, Jakoby, Bronner, sehen auch Eier und Milch als Anregungsmittel für die Gallenabsonderung an. Die Wirkung des Fettes als Choleretikum und Cholagogum ist noch umstritten. Rost, Bernstein und Held, Boyden u. a. bezeichnen sie als hemmend in bezug auf die Gallenentleerung, Spiro, Stransky, Voit, Prevot und Binet auch in bezug auf die Gallensekretion. Mautner führt an, daß die Nahrungsmittel, besonders Oel und Fett, als Cholagoga wirken, der choleretische Einfluß wird von ihm angezweifelt. Nach Singer sind jedoch die Fette sehr verschieden zu werten. Sie unterscheiden sich auch von den anderen die Cholerese anregenden Nahrungsmittel dadurch, daß sie nicht nur intraduodenal eingebracht, sondern auch per os verabreicht wirksam sind. Jakoby beobachtete, in Uebereinstimmung mit Okada, Brugsch und Horsters, Specht, daß Wasserzufuhr unwirksam auf die Gallensekretion ist. Neubauer fand jedoch eine weitgehende Abhängigkeit von der Wasserzufuhr. Auch Petroff und Rosenberg haben nach Hunger eine positive Wasserwirkung gesehen. Untersuchungen über den Einfluß der Flüssigkeitszufuhr auf die Gallensekretion liegen auch von Rzentkowski, Gundelmann und Kröck u. a. vor.

An Versuchen, eine Erklärung für die Wirkungsweise der Nahrungsmittel auf den Gallenfluß zu finden, hat es nicht gefehlt. Die einen Autoren sehen den Angriffspunkt in der Leber direkt, die anderen betonen einen reflektorischen Einfluß auf die abführenden Gallenwege. Mautner und Pick erklären die gallevermehrende Wirkung der Nahrungsmittel mit einer erhöhten Kontraktion der Lebervenen. Im einzelnen ist der Wirkungsmechanismus der verschiedenen Nahrungsmittel meist noch nicht geklärt.

Um Fehlerquellen möglichst weitgehend auszuschalten, wurde sämtlichen Patienten 20 Stunden vor Einlegen der Duodenalsonde eine bestimmte Kost verschrieben, die in ihrer Zusammensetzung

einer normalen, nicht zu eiweiß- und fettreichen Nahrung entsprach. Vorhergehende größere Hungerperioden mußten ausgeschlossen werden, da Nahrungszufuhr eine Vorbedingung für die Absonderung einer normalen Galle ist. Insbesondere wurde darauf geachtet, daß an den vorhergehenden Tagen keinerlei Medikamente eingenommen wurden. Jede lokale Applikation von Pharmakoga zur Herabsetzung des Würgreflexes wurde selbstverständlich vermieden. Da die Bestimmung des Bilirubingehaltes der Duodenalflüssigkeit durch eine kolorimetrische Methode erfolgte, mußte selbstverständlich der Vorschlag Juttes, bei zu langsamen Oeffnen des Pylorus Natriumbikarbonat zu verabreichen, ebenso ausscheiden, wie die Anregung Stepps, in diesen Fällen eine ölige Emulsion von Ol. amygd., Gummi arab. zu verabfolgen. Abgesehen davon, daß zahlreiche Autoren von diesen Maßnahmen keinerlei Erfolg gesehen haben (vgl. Friedrich), würde dadurch nicht nur der Verdünnungsgrad, sondern auch die Farbreaktion der zu untersuchenden Flüssigkeit wesentlich beeinflußt werden. Derartige Hilfsmittel mußten daher völlig ausscheiden.

Rein technisch wurde folgendermaßen vorgegangen: Die zur Herabsetzung des Würgreflexes und Erhöhung der Gleitfähigkeit mit Wasser von Körpertemperatur angefeuchtete Gummisonde wurde dem sitzenden Patienten möglichst rasch in den Magen geschoben, indem der Patient bei nach rückwärts gebeugtem Kopf gleichzeitig kleine Schluckbewegungen ausführt. Das häufig auftretende Würgen hörte meist schlagartig auf, wenn die Sonde im Magen angelangt war. Bei abgeklemmtem Schlauch wurde dann dem Patienten aufgetragen, ca. 15–20 Minuten lebhaft im Zimmer auf und ab zu gehen und dabei die Sonde langsam bis zu einem bestimmten Strich der Markierung zu schlucken. Gleichzeitig wurde in regelmäßigen Abständen sämtlicher erreichbarer Magensaft äußerst vorsichtig angesaugt bezw. bei starker Sekretion in Bechergläsern aufgefangen. Nach ca. 20 Minuten wurde der Patient nach der Vorschrift von Einhorn bei tiefliegendem Kopf und hochgelagertem Becken auf die rechte Seite gelegt. Der Patient erhielt nunmehr den Auftrag, den Schlauch bis zu einer bestimmten Marke weiterzuschlucken.

Voraussetzung für die Exaktheit der Versuche ist die richtige Lage der Sonde. In der Literatur werden zahlreiche Methoden angegeben, die beweiskräftig für die Lage der Sonde im Duodenum sein sollen. Fließt aus dem Schlauch ein absolut klare, goldgelbe

Flüssigkeit, die alkalisch reagiert, so besteht meist kein Zweifel, daß die Olive sich tatsächlich im Zwölffingerdarm befindet. Wie jedoch bereits Eichhorn feststellte, bietet der Charakter der ausgeheberten Flüssigkeit, d. h. die gelbliche Verfärbung, die alkalische Reaktion, die Anwesenheit von Galle und Trypsin usw. nicht ohne weiteres einen Beweis dafür, daß die Olive auch tatsächlich im Duodenum angelangt ist. Im nüchternen Magen — auch bei gesunden Menschen — sind stets kleine Mengen regurgitirter Duodenalflüssigkeit vorhanden, wodurch Täuschungen möglich sind. Dinkin und Lichtig konnten durch ausgedehnte Versuche, insbesondere durch Anwendung des farblosen Probetrunks von Ehrmann, feststellen, daß der gallige Rückfluß aus dem Duodenum als eine häufige Erscheinung zu betrachten ist. Silva Mello konnte nach Verabreichung des Ehrmannschen Probetrunkes in 90%, v. Friedrich und Neumann in 40% Galle im Mageninhalt nachweisen. Der Rückfluß der Galle kann besonders bei periodischer Leertätigkeit des Magens eine richtige Lage der Sonde vortäuschen (Jarno und Landorfy). In der Literatur sind umgekehrt Fälle beschrieben worden, in denen, obwohl die Olive bereits im Duodenum angelangt ist, bei Spasmus des Choledochus zwar eine meist alkalische, in einzelnen Fällen jedoch auch nur viskose Flüssigkeit erhalten wurde, die jedoch keine Gallenbestandteile enthielt. Die Olive kann also bereits im Duodenum sein und trotzdem die abgesaugte Flüssigkeit in ihrer Farbe und ihrer Reaktion dem Magensaft völlig gleichen. Die Feststellung der alkalischen Reaktion der aspirierten oder aufgefangenen Flüssigkeit allein gibt also keine Auskunft über die Lage der Olive, da durch den physiogisch stattfindenden Rückfluß von Duodenalinhalt der Magensaft vorübergehend mehr oder weniger stark alkalisch reagieren kann. Andererseits kann auch der Duodenalinhalt beträchtliche Säurewerte aufweisen (vgl. Einhorn). Unter hundert Fällen fand Weilhauer allerdings nur 1 Duodenalinhalt, der nicht alkalisch reagierte. Die in der Literatur zur Beurteilung der Lage der Olive angegebene „Luftprobe", die darin besteht, daß Luft, welche durch die Sonde eingeblasen wird, zwar im Magen, jedoch nicht im Zwölffingerdarm vom Patienten subjektiv empfunden wird, konnte zwar in vielen Fällen bestätigt werden, ist jedoch zu unzuverlässig um als Indizium zu gelten. Einhorn hat als Kriterium für die Lage der Sonde die Abhängigkeit des im Magen herrschenden Druckes von der Peristalikwelle bei Ansaugen von Luft angegeben. Jedoch auch diese Methode ist nicht zuverlässig, da sie weitgehend

von der Lage der Olive im Magen abhängig ist. Auch die „Milchprobe" kann nicht als exakt bezeichnet werden. Im vorliegenden Falle war sie auch deshalb nicht anwendbar, weil dadurch der Verdünnungsgrad und die Farbreaktion der Duodenalflüssigkeit beeinflußt worden wäre. Künzstler gibt folgende Probe an, von der er „nie im Stiche gelassen" worden sei: Wird 40—50 ccm Flüssigkeit in das Duodenum eingespritzt, so können hiervon mit Hilfe einer Spritze kaum etliche ccm wieder abgesaugt werden. Befindet sich die Olive jedoch im Antrum, so kann während des interperistaltischen Stadium das ganze Quantum Flüssigkeit zurückgewonnen werden. Wird eine größere Menge Flüssigkeit (100—300 ccm) in das Duodenum eingespritzt, so dringt der größte Teil nachträglich in den Magen ein und die ganze Menge der Flüssigkeit fließt langsam durch den Schlauch zurück, während sich mit Hilfe der Spritze nur etliche ccm herausbefördern lassen. Durch gesondertes Einführen einer Magen- und einer Duodenalsonde kann nach Angabe von Künzstler die intraduodenal eingeführte Flüssigkeit fast in ihrer ganzen Größe durch den Magenschlauch herausgefördert werden, aber nicht durch die Duodenalsonde. Diese Methode wurde in einigen Fällen angewandt, ohne daß man sich von ihrer absoluten Zuverlässigkeit überzeugen konnte. Die sogen. Zwei-Sondenprobe, die nach Literaturangaben relativ gute Resultate liefern soll, stellt eine ziemlich große Belastung für die Patienten dar, so daß sie bei den vorliegenden Versuchen nicht benutzt wurde. Die Fermentproben sind zu umständlich und ebenso wie die Chromodiagnostik-Methoden nur noch bei Spezialuntersuchungen im Gebrauch. Den exaktesten und sichersten Nachweis über die Lage der Sonde im Zwölffingerdarm liefert ohne Zweifel die Untersuchung vor dem Röntgenschirm. Keine der angegebenen Methoden kann sie vollwertig ersetzen, da die röntgenologische Nachkontrolle nicht nur bei positivem Ergebnis benutzt werden kann, indem sie zeigt, wie tief sich die Sonde befindet, sondern darüber hinaus auch im negativen Falle Aufschluß über die Ursache des Nichteindringens der Sonde in das Duodenum gibt. Sie ist aber nicht so unbedingt notwendig, wie dies von manchen Autoren angenommen wird. Werden alle Kautelen bei der Einführung der Sonde eingehalten, wird der gesamte Magensaft so weit als irgendwie möglich abgesaugt und werden vor allem von vornherein alle jene Fälle ausgeschieden, in denen Farbe, Viskosität und Reaktion der erhaltenen Flüssigkeit auch nur die Möglichkeit offen lassen, daß es sich nicht um reinen Duodenalsaft

bezw. Galle handelt, so wird bei einiger Erfahrung und Uebung die Zahl der Täuschungen auf ein Minimum herabgedrückt. Sämtliche Reagenzgläser, in denen die aspirierte Flüssigkeit auch nur mit einer Spur Schleim vermengt war, wurden sofort ausgeschieden und nicht mitgezählt. Werden entsprechende Vorsichtsmaßregeln eingehalten, so ist die Menge des beigemischten Magensaftes, wie schon Wiechert und Drobowski nachgewiesen haben, so gering, daß diese Bestandteile quantitativ außer acht gelassen werden können. Aehnliche Mitteilungen stammen auch von Berger. Nach v. Friedrich erhalten wir unter normalen Verhältnissen ohne Anwendung von Reizmittel durch die Duodenalsonde zum größten Teil reine Galle. Die Menge des erhaltenen Duodenalinhaltes - ohne Applikation von Reizmitteln — wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben. Bondi, Lichtenhof usw. berichten von 6 bis 180 ccm und mehr, Wiechert und Drobowski erhielten innerhalb eines Zeitraumes von 1 bis 2 Stunden 40 bis 200 ccm mehr mehr. Die Angaben von Brandt, Robson, Patson und Palfour, Baur usw. sind zum Teil nicht brauchbar, da keine näheren Angaben über die gleichzeitig verabreichte Nahrung gemacht werden. Nach O. Specht schwanken die Gallenmengen bei gleicher Kost und gleicher Flüssigkeitzufuhr nur wenig, die Unterschiede betrugen durchschnittlich nur 6 bis 30%. v. Friedrich erhielt innerhalb 1½ Stunden im Durchschnitt 40—60 ccm. Er fand während dieser Zeit keine wesentliche Aenderung der Viskosität und des spezifischen Gewichtes.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde der Menge der durch Duodenalsondierung erhaltenen Flüssigkeit nur untergeordnete Bedeutung beigemessen, da eine rein quantitative Zunahme der aspirierten Duodenalflüssigkeit nicht nur durch die natürliche Fluktuation und durch individuelle Besonderheiten, sondern auch durch den Grad der Sekretion der Bauchspeicheldrüse und der Drüsen des Duodenums mitbedingt sein kann. Eine rein quantitative Zunahme der abgeschiedenen Menge braucht nicht unbedingt mit einer qualitativen Zunahme, d. h. einer Erhöhung der Konzentration verbunden zu sein. Ein großer Teil des Duodenalinhaltes fließt im übrigen an der Olive vorbei und entzieht sich dadurch der Erfassung. Eppinger spricht von einer „Probe am vorbeifließenden Strome". Küster und Holtum haben ausgedehnte Untersuchungen über Menge und Konzentration des durch Duodenalsondierung erhaltenen Duodenalinhaltes durchgeführt ‚jedoch in Uebereinstimmung mit Medak und

Pribram gefunden, daß die Menge keine große Bedeutung für die Beurteilung der Gallensekretion hat.

Wichtig war die Ausschaltung äußerer Einflüsse. Meist erfuhren die Patienten erst unmittelbar vor Anlegen des Schlauches die Art der bei ihnen vorzunehmenden Untersuchung. Auf diese Weise wurde vermieden, daß durch die stundenlange seelische Spannung, die erfahrungsgemäß häufig bei den Patienten vorhanden ist, Spasmen des Pylorus oder Störungen in der Magenperistaltik auftraten, die nicht nur das Eindringen der Olive in das Duodenum erschweren, sondern auch Veränderungen in der Sekretion des Darm- und Gallensystems hervorrufen können. Wittkower versuchte u. a. nachzuweisen, daß suggerierter Aerger eine Hemmung oder Aufhebung des Galleflusses — vermutlich durch Gallenspasmen — macht, während Freude, Trauer und Angst Gallenfluß hervorrufen. Langenheinrich, ein Schüler Heyers, hat gezeigt, daß die Art der suggerierten Galle von der Art der in Hypnose suggerierten Speisen abhängig ist. Bereits Bielinski und später Berger, Hartmann, Leuber u. a. verlangten, daß bei jeder Funktionsprüfung, insbesondere bei jeder Sekretionsprüfung äußere Einflüsse, z. B. psychische Unruhe, Türzuschlagen, Stehen anderer Personen im Untersuchungszimmer, Sprechen mit dem zu Untersuchenden auszuschalten sind, da dadurch ein Stop im Saftfluß eintreten könne. Der Einfluß der Psyche auf die Sekretionsverhältnisse darf nicht unterschätzt werden (siehe Heyer, Bickel, Kast, Dobreff). Forsgen, der die Rhythmik der Leberfunktion untersuchte, unterscheidet eine animalische Phase, in der die Leber als Konsument auftritt und eine sekretorische Phase, in der die Leber vor allem Produzent ist. Die animalische Phase beginnt in der Regel spät abends, die sekretorische Phase hat ihren Höhepunkt um die Mittagszeit. In konstanter Beziehung zum Leberrythmus schwankt die Gallenmenge um ein Maximum mittags und ein Minimum nachts. Mahlzeiten können diesen Rhythmus modifizieren, aber nicht umstellen.

Schwierigkeiten hinsichtlich des Eindringens der Olive in das Duodenum entstanden nur in wenigen Fällen. Voraussetzung allerdings war einerseits das Fehlen eines organisch-mechanischen oder funktionellen Hindernisses am Pylorus, andererseits das Vorhandensein einer entsprechenden, die Olive in das Duodenum vowärtstreibenden Magenperistaltik bezw. ein harmonisches Zusammenspiel von Magenperistaltik und Pylorusöffnen. Vorübergehende psychogene Motilitätsstörungen sind häufiger als man im allgemeinen anzuneh-

men geneigt ist. Manche Patienten mit „funktionellen" Störungen reagieren verschieden an verschiedenen Tagen. Patienten, die man mit Vorbehalt von vorneherein in die Gruppe der „vegetativ Stigmatisierten" einreihen konnte, wurden von den Versuchen ausgenommen, um Fehlerquellen, die unter Umständen durch Spasmen in den abführenden Gallenwegen entstehen konnten, weitgehendst auszuschalten. Selbstverständlich wurden auch, wie bereits mitgeteilt, zum Oeffnen des Pylorus keinerlei Pharmakoga gegeben, die auf das vegetative Nervensystem wirken, da durch die Alkaloide die Ansprechbarkeit des neuromuskulären Apparates der Gallenwege in großem Maße beeinflußt wird.

Von Wichtigkeit ist auch die Stelle im Duodenum, an der sich die Olive zum Zeitpunkt der Aspiration der zu untersuchenden Flüssigkeit befindet. v. Friedrich fand, daß der Lyon-Meltzersche Reflex um so sicherer und intensiver ausgelöst werden kann, je näher sich die Olive zur pars descendens duodeni bezw. zur Papilla Vateri befindet. Er spricht von einer sog. „reflexogenen optimalen Zone", von der aus der Gallentrakt — sphinkter Oddi und Gallenblase — am besten gereizt werden könne. Die Angaben in der Literatur darüber sind teilweise sehr widersprechend (vgl. Hemmeter, Hollander, Smithies, Karschner-Oleron). In den vorliegenden Untersuchungen wurde versucht, auf diese „optimale Zone" Rücksicht zu nehmen. Durch vorsichtiges Bewegen des Schlauches läßt sich in den meisten Fällen bei einiger Erfahrung diese optimale Zone auch ohne Röntgenkontrolle finden. Die am Schlauch angegebenen Marken, die feststehend sind und die individuelle Verschiedenheit der einzelnen Organismen nicht berücksichtigen, sind außerordentlich unzuverlässig. Sie stellen zwar Richtpunkte dar, geben aber keineswegs Aufschluß über die tatsächliche Lage der Olive. Aehnlich zu bewerten ist die 1931 von Stern angegebene Methode, welche topographische Punkte des Körpers zur Grundlage ihrer Berechnung nimmt. Im übrigen handelt es sich bei den vorstehenden Untersuchungen nicht um eine Bestimmung der Quantität der abgesonderten Duodenalflüssigkeit, sondern vorwiegend um eine qualitative Bestimmung des Bilirubingehaltes, so daß auch u. U. kleinere Mengen Duodenalflüssigkeit zur Auswertung genügten.

Die Verabreichung der Vitamine A und C und des Präparates Cholagutt erfolgte teils als einmalige Gabe, teils in Form einer mehrwöchentlichen Dauermedikation. Folgender Applikationsmodus wurde angewandt:

Pharmakoga	Einmalige Gabe	Dauermedikation
1. Vitamin A	a) peroral: 40 Tropfen Vogan, verdünnt mit Wasser von Körpertemperatur auf 50 ccm b) intraduodenal: 30 Tropfen Vogan, verdünnt mit Wasser usw. auf 30 ccm	peroral: 3 mal täglich 30 Tropfen, 14 Tage bis 3 Wochen
2. Vitamin C	a) peroral: 100 mg Askorbinsäure, aufgelöst in 30 ccm Wasser b) intraduodenal: 100 mg, aufgelöst in 200 ccm Wasser c) intravenös: 2 ccm Askorbinsäure	peroral: 2 mal täglich 1 Tablette Cebion à 50 mg, 14 Tage bis 3 Wochen
3. Cholagutt	a) peroral: 10 Tropfen, aufgelöst in 30 ccm Wasser b) intraduodenal: 15 Tropfen, aufgelöst in 200 ccm Wasser	peroral: 3 mal täglich 8 Tropfen, 14 Tag bis 3 Wochen
4. Cholagutt + Vitamin C	intraduodenal: Cholagutt: 15 Tropfen auf 100 ccm Wasser Vitamin C: 100 mg auf 100 ccm Wasser	peroral: Cholagutt: 3 mal täglich 8 Tropfen Vitamin C: 2mal täglich 1 Tablette Cebion à 50 mg, 14 Tage bis 3 Wochen

Die Pharmakoga wurden bei der intraduodenalen Verabreichung flüssig und zwar in 4 Portionen von je ½ Minute Abstand gegeben. Die Lösung wurde langsam mit einer Rekordspritze ohne größeren Druck eingespritzt und der Schlauch anschließend für 5 Minuten abgeklemmt und hochgehalten. Nach 5 Minuten wurde der nunmehr abfließende Duodenalinhalt laufend in besonders numerierten Eprouvetten aufgefangen. Größere Manipulationen am Duodenalschlauch oder am Patienten wurden streng vermieden. Der in einzelnen wenigen Fällen unmittelbar nach Verabreichung der Versuchslösung aufgetretene Stop des Saftflusses verschwand regelmäßig von selbst nach einigen Minuten. Gegebenenfalls wurde langsames und vorsichtiges Schlücken des Schlauches um einige ccm — meist mit Erfolg — als unterstützende Maßnahme angeordnet. Die Zahl der abgefangenen Portionen war nicht feststehend, sie bewegte sich zwischen 5 und 16 Portionen und war über einen Zeitraum bis zu 1½ Stunden verteilt. Aus sämtlichen Portionen wurden die beiden dunkelsten ausgewählt und Reaktion, Viskosität und gegebenenfalls die bakterielle Zusammensetzung der Flüssigkeit bestimmt. In den meisten Fällen erfolgte die kolorimetrische Bestimmung des Bilirubingehaltes nach vorheriger Filtrierung des abgefangenen Dode-

nalinhaltes, unmittelbar nach der Saftgewinnung. War dies in einzelnen Fällen nicht sofort möglich, so wurden die Reagenzgläser mit mit dem Duodenalinhalt zur Vermeidung von Oxydationsprozessen vorübergehend in den Eisschrank gestellt.

Die Bestimmung der Bilirubinkonzentration des abgefangenen Duodenalinhaltes erfolgte bei der ersten Hälfte der Fälle nach der v. d. Bergh und der von Förster angegebenen Methode, in der zweiten Hälfte der Fälle, nachdem sich herausgestellt hatte, daß die beiden Methoden in ihren Ergebnissen nur nebensächlich voneinander abweichen, allein nach der Försterschen Methode, die den Vorzug der Einfachheit hat.

Die in der Literatur angegebenen zahlreichen Methoden zur Bestimmung der Bilirubinwerte sind vorwiegend auf das Blutserum abgestellt, doch mit gewissen Einschränkungen durchwegs auch auf Untersuchungen des Duodenalinhaltes zu übertragen. Die Wertbestimmung erfolgt in den meisten Fällen colorimetrisch. Daneben sind jedoch noch spektroskopische und spektrophotometrische Methoden angegeben worden. Rein qualitative Bestimmungen führte als einer der ersten Auche durch. Quantitative Bestimmungsmethoden werden von Czyklars, Fuchs, Herzfeld, Medak und Pribram, Fouche, Gillert, Beth u. a. angegeben, die im Prinzip die Reduktion des Bilirubins zu Biliverdin colorimetrisch oder spektroskopisch erfassen. Ein Teil der spektroskopischen und spektrophotometrischen Methoden ist heute bereits veraltet bezw. haben keine praktische Bedeutung mehr (vgl. Jolles, Herzfeld, Buma). Nach v. Friedrich kann die für die Bestimmung des Bilirubinserumgehaltes angegebene Methode von Meulengracht auch für den Duodenalsaft angewendet werden. Herzfeld, der über diese Methoden ausführlich berichtete, bestimmte die Bilirubinkonzentration auch mittels der Reaktion von Hammersten. Die von v. d. Bergh angegebene Methode beruht auf dem Prinzip der Diazo-Probe, indem die nach Zusatz der Diazo-Reagentien eintretende Farbänderung colorimetrisch mit dem Autenrieth-Colorimeter bestimmt wird. Bei der Bilirubinbestimmung der aus dem Duodenalinhalt gewonnenen Galle ist die ursprünglich getroffene Unterscheidung einer direkten und indirekten Reaktion nicht nötig, da die Galle diese Reaktion auch ohne Zusatz von Alkohol gibt.

Bei der v. d. Berghschen Methode wurde der filtrierte Duodenalinhalt lediglich mit Diazo-Reagenz versetzt, die Farbintensität am Autenrieth-Colorimeter abgelesen und mittels der gewöhnlichen Tabelle die Werte umgerechnet. Die Förstersche Methode besteht darin, daß der Duodenalinhalt soweit verdünnt wird, daß er mit einer Kaliumchromatlösung von einer Konzentrationsstärke von 1 : 6000 verglichen werden kann. Die Bilirubinkonzentration ergibt sich

durch Umrechnung an Hand einer von Förster angegebenen Tabelle. Wichtig ist, daß die Vergleichslösung jeweils frisch ist. Verwendet wurde auch hier das Autenrieth-Colorimeter.

Felsenreich und Satke konnten feststellen, daß die Genauigkeit der Ablesung in den mittleren Skalenteilen größer ist als in den unteren. Sie fanden in den unteren Skalenteilen eine Fehlerquelle von 19%, dagegen in den mittleren nur eine solche von 11%. Aus diesem Grunde wurde auch in der vorliegenden Arbeit in den meisten Fällen der zu untersuchende Duodenalinhalt soweit verdünnt, daß die Ablesung in den mittleren Skalenteilen erfolgen konnte. Die anfangs vorhandenen Schwierigkeiten, den richtigen Verdünnungsgrad der Duodenalflüssigkeit herzustellen, wurden nach einiger Uebung bald überwunden.

Die Hauptfehlerquelle sämtlicher colorimetrischer Methoden ist ihre Abhängigkeit von dem subjektiven Urteil des Beobachters. Bei einiger Uebung läßt sich jedoch ohne Zweifel eine gewisse Konstanz und Sicherheit in der Beurteilung erzielen. Hellmuth gibt an, daß beim Autenrieth-Colorimeter nur mit einer Genauigkeit von 41% gerechnet werden kann und führt diesen hohen Prozentsatz der Fehlerquellen teils auf die Konstruktion des Apparates, teils auf die Farbverschiedenheit der Standardlösung und des mit Diazo-Reagenz vorbehandelten Serums zurück. Auch Pius Müller weist darauf hin, daß die bisherigen colorimetrischen Methoden zur Bilirubinbestimmung den Nachteil mangelnder Farbgleichheit mit der Vergleichslösung haben. Der Hauptfehler der v. d. Berghschen Methode liegt nach Meulengracht u. a. darin, daß bei der Alkoholfällung des Eiweißes ein nicht zu unterschätzender Teil des Gallenfarbstoffes mitgerissen wird. Dieser Verlust wird von Meulengracht in einzelnen Fällen sogar bis auf die Hälfte des Gesamtbilirubingehaltes geschätzt. Felsenreich und Satke, welche die Angaben Meulengrachts nachprüften, konnten jedoch einen derartig hohen Prozentsatz der Fehlerquellen nicht feststellen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Holzer und Mehner. Ohne Zweifel ist eine Bindung des Bilirubins an das gefällte Eiweiß vorhanden, es wird jedoch bei jedem Individuum nur ein aliquoter Teil mitgefällt, so daß, da es sich nur um eine Vergleichbestimmung bei einem und demselben Individuum handelt, die Fehlerquellen — prozentual gesehen — immer die gleichen bleiben. Da bei der Bilirubinbestimmung der Duodenalflüssigkeit die Fällung mit Alkohol nicht ausgeführt zu werden braucht, scheidet bei den vorliegenden Untersuchungen diese Fehlerquelle

aus. Eine andere Frage ist, ob nicht ein Teil der ohne Zweifel bereits kurze Zeit nach der Saftgewinnung auftretenden oder vielleicht von vornherein schon vorhandenen Oxydationsprodukte bei der colorimetrischen Bestimmung zu falschen Resultaten führt.

Zu der mangelnden Exaktheit, die durch die colorimetrische Bestimmung der Bilirubinkonzentration gegeben ist, kommen noch die in der Duodenalsondierung als solche gelegenen Fehlerquellen, auf die bereits aufmerksam gemacht wurde. Ueber den Wert der Duodenalsondierung und die Zuverlässigkeit der Bestimmung der Bilirubinwerte der Duodenalflüssigkeit auf colometrischem Wege ist schon sehr viel gestritten worden. Bei Einhaltung sämtlicher in Frage kommender Vorschriften hinsichtlich Versuchsvorbereitung, Saftgewinnung und Wertbestimmung genügt es jedoch— wie es im vorliegenden Falle erfolgt ist — mit einer Gesamtfehlerquelle von 25% der abgelesenen Werte zu rechnen.

Auf Grund der Untersuchungen von Lauerssen und Sauerbruch über den Einfluß der Askorbinsäure auf ikterischen Harn wurden im Reagenzglas Kontrollversuche über die Veränderung der Farbreaktion der Duodenalflüssigkeit nach Einwirkung von Vitamin C ausgeführt. Lauerssen und Sauerbruch haben 1936 davon berichtet, daß ikterischer Harn, der mit einer bestimmten Menge Askorbinsäure versetzt wird, im Gegensatz zu einem mit einer gleichen Menge reinen Wassers versetzten Harn, eine deutliche Farbänderung aufweist, die durch die Oxydation des Bilirubins zu Biliverdin zu erklären st. Aus der Tatsache, daß noch kupplungsfähiges Diazo-Reagenz vorhanden war, schlossen die Autoren, daß das Bilirubin durch das Vitamin C zerstört wird, oder zumindest nicht mehr in kupplungsfähiger Form vorliegt. Es zeigte sich jedoch weiter, daß im Gegensatz zum Verhalten des mit Vitamin C vorbehandelten ikterischen Serums und Harns bei der v. d. Berghschen Methode der gleiche Harn — ebenfalls vorbehandelt mit Vitamin C — unverändert bleibt bei der Gmelinschen Probe. Dieses Verhalten des ikterischen Harns nach Behandlung mit Askorbinsäure wird von Lauerssen und Sauerbruch mit einer Blockierung der kuppelnden Gruppen des Bilirubins erklärt.

Bei den vorliegenden Versuchen ließ sich ein Einfluß des Vitamin C auf die Farbreaktion der Duodenalflüssigkeit colorimetrisch nicht feststellen, sofern die Bestimmung der Werte unmittelbar nach der Saftgewinnung erfolgte. Stand der mit Vitamin C behandelte Duodenalinhalt längere Zeit an der Luft, so war die durch die Oxy-

dationsprozesse eingetretene Farbänderung nicht größer als bei der gleichen Probe, die unbehandelt für die gleiche Zeit der Belichtung und der Berührung mit Luft ausgesetzt war. Damit wurde ausgeschlossen, daß eine eventuelle Farbänderung, hervorgerufen durch die oxydative Wirkung der Askorbinsäure, à Conto Bilirubinkonzentration angerechnet wird.

Bei den Untersuchungen über die Wirkung von Vitamin C und Cholagutt auf die Gallenabsonderung in das Duodenum „nach längerer Verabreichugn dieser Stoffe wurde folgendermaßen vorgegangen: Unter Einhaltung sämtlicher angegebener Kautelen, insbesondere auch der Vorschrift über die Ernährung wurden bei ein und demselben Patienten an zwei verschiedenen Tagen — Abstand von 48—60 Stunden — die „Kontrollwerte" des ohne Verabreichung von Medikamenten erhaltenen Duodenalinhaltes bestimmt. Nach 2—3wöchiger peroraler Verabreichung von Vitamin C oder Cholagutt bezw. Vitamin C + Cholagutt wurden erneut an zwei verschiedenen Tagen die Bilirubinwerte bestimmt. Für die Zwischenzeit wurde die Ernährung genau geregelt. Sämtliche anderen Medikamente wurden für die Dauer der Versuche abgesetzt. Es waren also bei jedem Patienten v o r der Verabreichung der Pharmakoga 2 Bilirubinwerte (Vergleichswerte) *u n d* n a c h erfolgter Verordnung 2 Bilirubinwerte vorhanden. Die Beurteilung der verschiedenen colometrisch bestimmten Bilirubinkonzentrationen erfolgte grundsätzlich nur im Vergleich zu den ohne Verabreichung irgendwelcher Pharmakoga erhaltenen „Kontrollwerten". Es handelte sich also ausschließlich um sogen. „Vergleichswerte", gewonnen am gleichen Patienten, und nicht um absolute Werte. Erst in zweiter Linie Linie wurden die Befunde mit den in der Literatur als Norm angegebenen Bilirubinkonzentrationen verglichen. Die Angaben über die Normalwerte sind im übrigen außerordentlich unterschiedlich. Sie bewegen sich innerhalb eines Bereiches, von 1,5 mg% und 50 mg%. Im Durchschnitt darf physiologisch mit Werten zwischen 10 bis 35 mg% gerechnet werden (siehe v. d. Bergh, Kalk und Schöndube, Tagle und Kurth, Hoesch). Zum Vergleich wurden bei einigen Patienten – bei Einhaltung gleicher Diät und analoger Verhaltungsmaßregel – die Bilirubinwerte nach Ablauf der gleichen Frist bestimmt, ohne daß während der Versuchsdauer irgendwelche Pharmakoga verabreicht wurden. Die Versuche über den Einfluß der zu untersuchenden Pharmakoga auf die Bilirubinkonzentration nach „Dauermedikation" wurden zum großen Teil an den gleichen Patien-

ten durchgeführt, an denen vorher die Versuche über die Wirkung dieser Stoffe „nach einmaliger Verabreichung" vorgenommen wurden.

Die Bestimmung der Bilirubinwerte des Duodenalinhaltes nach Verabreichung von Vitamin A ergab, daß nach den vorliegenden Versuchen Vitamin A keinerlei Einfluß auf die Bilirubinkonzentration der Duodenalflüssigkeit hat — und zwar weder in Richtung einer Erhöhung noch einer Erniedrigung der Werte. Es war gleichgültig, ob das Vitamin peroral oder intraduodenal verabreicht wurde. In keinem einzigen Falle waren die Bilirubinwerte gegenüber den „Kontrollwerten" erhöht. Ein Unterschied hinsichtlich der Verabreichung in Form einmaliger Dosen oder in Form einer mehrwöchigen Dauermedikation war nicht festzustellen. Die Bilirubinwerte lagen durchwegs innerhalb der in der Literatur angegebenen physiologischen Variationsbreite und im Bereich der Fehlerquellen, die allein in bezug auf die Ablesung am Colorimeter mit einer Größe von 25% angesetzt wurden.

Auch bei der Askorbinsäure waren die Ergebnisse völlig negativ. Ein Einfluß in Richtung einer choleretischen oder cholagogen Wirkung des Vitamins C auf das Galle-Lebersystem war nicht zu beobachten. Die Farbreaktion, die Viskosität und die Alkalizität waren ebenso wenig verändert, wie beim Vitamin A. Die Art der Applikation war ohne Belang. Die parentrale Verabreichung zeitigte — die Fehlerquellen der Methode berücksichtigt — kein anderes Ergebnis als die orale und intraduodenale. Die Zahl der Fälle mit parentraler Verabreichung von Vitamin C (4 Fälle) ist aber zu gering, um ein Urteil abgeben zu können. Eine bessere Wirkung bei parenteraler Verabreichung, von der u .a. Schultzer, Stepp und Schroeder berichteten, konnte nicht festgestellt werden. In gleicher Weise war auch kein Unterschied hinsichtlich der zeitlichen Verabreichung des Vitamins — einmalig oder über eine längere Periode hinweg — zu beobachten. Bedeutungsvoll ist bei Vitamin C auch die Frage, welchen Veränderungen das Vitamin bei der peroralen und intraduodenalen Verabreichung im Magendarmkanal unterliegt. Die Geschwindigkeit der Resorption ist weitgehend abhängig von der im Magen-Darmtraktus herrschenden Bakterienflora (Stepp und Schroeder, H. E. Dietrich). Bei pathologischer Besiedlung der oberen Darmabschnitte mit einigen Stämmen des Bakterium colli und dem Bazillus Paratyphus B findet eine vorzeitige Zerstörung des Vitamins statt. Auf die Bedeutung der Acidität für das Ausmaß der Resorp-

tion ist von zahlreichen Forschern hingewiesen worden, obwohl nach Dienst und Doering die pH-Konzentration des Duodenalsaftes außerordentlich konstant ist. Selbstverständlich wurden, wie bereits erwähnt, sämtliche Patienten mit gastroenteritischen Beschwerden von den Versuchen ausgeschlossen. Bei diesen Patienten finden sich häufig Störungen der C-Resorption, wie mehrfach nachgewiesen wurde(vgl. Schroeder und Einhauser).

Auch das Pflanzenpräparat Cholagutt, das klinisch mit Erfolg, insbesondere bei Kombination mit Vitamin C, verordnet wurde, lieferte bei den Versuchen nach „einmaliger Applikation" keine Ergebnisse, die eindeutig im Sinne einer choleretischen Wirkung zu werten sind. Bei der „Dauermedikation" waren jedoch in 45% der Fälle die Bilirubinwerte um 25 bis 72% gegenüber den Kontrollwerten erhöht. Im Durchschnitt ergab sich eine Steigerung um 46%. Die restlichen 55% lagen noch innerhalb der Fehlergrenze. — Die Zahlen gehen ohne Zweifel etwas, wenn auch nicht sehr erheblich, über die Fehlerbreite hinaus. Die Befunde unterschieden sich eindeutig von den Ergebnissen nach alleiniger Verabreichung von Vitamin A und Vitamin C. Bei den 55% war zwar eine über die Fehlerquelle hinausgehende Erhöhung der Billirubinkonzentration nicht festzustellen, die Werte lagen jedoch niemals niedriger als bei den Kontrollversuchen, wie es in einigen Fällen bei Vitamin A und C der Fall war. Dem Cholagutt scheint also eine geringgradige cholagoge Wirkung — gemessen an der Bilirubinkonzentration des Duodenalinhaltes — zuzukommen. Ein abschließendes Urteil läßt sich darüber noch nicht abgeben. Das Ergebnis würde allerdings übereinstimmen mit der klinischen Erfahrung. Auch die Zusammensetzung des Präparates gibt die Möglichkeit einer Wirksamkeit am Galle-Lebersystem. Zu berücksichtigen sind jedoch die nicht unerheblichen Fehlerquellen, die insbesondere bei der Beurteilung der galletreibenden Wirkung eines Arzneimittels nach „Dauermedikation" gegeben sind. Da es sich um einen Vergleich von Konzentrationswerten nach Ablauf einer größeren Frist handelt, kommen zu den an sich bereits vorhandenen Fehlerquellen zusätzlich noch Einflüsse, die bedingt sind durch eine Veränderung des psychischen Zustandes, der Motilität der Gallenblase und der abführenden Gallenwege, durch Aenderungen in der Ernährung usw.

Bei der einmaligen Verabreichung von Cholagutt + Vitamin C konnte eine Erhöhung der Bilirubinwerte nicht festgestellt werden. Die gefundenen Zahlen lagen durchwegs an der oberen Fehler-

grenze, gingen sogar in einzelnen Fällen darüber hinaus, lassen jedoch nicht den Schluß einer choleretischen oder cholagogen Wirkung dieser beiden Präparate zu.

Im Gegensatz dazu standen die Versuche bei der Verabreichung von Vitamin C + Cholagutt „über einen längeren Zeitabschnitt": In 87% der Fälle war eine Erhöhung der Bilirubinkonzentration zu beobachten. Die Werte lagen zwischen 25 und 140 mg% — im Durchschnitt bei 82 mg% —, gingen also wei über die physiologischen Schwankungen hinaus. Die an zwei verschiedenen Tagen gewonnenen Werte unterschieden sich nur wenig voneinander (im Durchschnitt 16%). Die restlichen 13% der Fälle wiesen eine Steigerung von 15 bis 23% auf. In keinem der Fälle wurde der gleiche Prozentsatz als bei den Kontrollversuchen erhalten.

armakoga	Einmalige Gabe		Dauermedikation	
Vitamin A	a) peroral	negativ	peroral	negativ
	b) intraduodenal	negativ		
Vitamin C	a) peroral	negativ	peroral	negativ
	b) intraduodenal	negativ		
Cholagutt	a) peroral	negativ	peroral: In 45% der Fälle Steigerung von 25—72%, Durchschnitt 46%. restliche 55% der Fälle innerhalb der Fehlergrenze	
	b) intraduodenal	negativ		
Vitamin C + Cholagutt	a) peroral an der oberen Fehlergrenze, in einzelnen Fälln darüber hinaus		peroral: In 87% der Fälle Steigerung von 25—140%. Durchschnitt 82%. restliche 13%: Steigerung von 15 bis 23%.	
	b) intraduodenal an der oberen Fehlergrenze, in einzelnen Fälln darüber hinaus			

Zusammenfassend läßt sich folgendes sagen: Ausgehend von theoretischen Betrachtungen über das Verhältnis der Vitamine A und C zum Leberstoffwechsel wurde in der vorliegenden Arbeit der Bilirubingehalt der Duodenalflüssigkeit nach Verabreichung dieser beiden Vitamine untersucht. Ein Einfluß auf den Gehalt der Duodenalflüssigkeit an Bilirubin konnte — gleichgültig ob die Vitamne peroral, intraduodenal oder das Vitamin C parenteral appliziert wurde —, nicht festgestellt werden.

Die günstigen klinischen Ergebnisse, die bei zahlreichen mit Ikterus einhergehenden entzündlichen Prozessen der abführenden Gallenwege oder bei den als Hepathopathien bezeichneten Affektionen der Leber mit einer Kombination des als Cholagogum im Handel befindlichen Präparates Cholagutt und Vitamin C erzielt wurden, führten dazu, auch dieses Präparat — und zwar allein und zusammen mit Askorbinsäure — auf seine Wirkung auf die Gallenabsonderung in den Darmtraktus zu untersuchen. Bei längerer Verabreichung des Präparates (2 bis 3 Wochen) konnte in 45% der Fälle eine Steigerung der Bilirubinkonzentration von 25 bis 72% nachgewiesen werden. Die einmalige perorale und intraduodenale Verabreichung zeitigte negative Resultate. Ebensowenig konnte bei der einmaligen Verabfolgung von Vitamin C + Cholagutt eine Zunahme der Bilirubinkonzentration der Duodenalflüssigkeit beobachtet werden. Bei der „Dauerverabreichung" dieser beiden Pharmakoga war jedoch in 87% der Fälle eine Erhöhung der Bilirubinwerte nachweisbar, die im Durchschnitt 82% betrug.

Dem Präparat Cholagutt kommt also ohne Zweifel eine geringgradige Wirkung auf die Gallenabsonderung im Sinne einer Erhöhung der Bilirubinkonzentration zu. Der Effekt wird wesentlich gesteigert durch eine Kombination dieses Präparates mit Vitamin C, das für sich allein unwirksam auf die Gallenabsonderung ist. Die Entscheidung der Frage, ob diese beiden Stoffe an der Leber unmittelbar oder am abführenden Gallengangsystem angreifen, war nicht Aufgabe der vorliegenden Untersuchungen. Da bei der einmaligen Applikation des Präparates — gleichgültig ob peroral oder oder intraduodenal — keinerlei Veränderungen der Gallenabsonderung — weder quantitativ noch qualitativ — festgestellt werden konnte, handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um eine rein cholagoge Wirkung, die in ihrer Intensität offensichtlich nicht sehr groß, dafür aber verhältnismäßig konstant ist. Für die Vitamine A und C ließ sich trotz der zahlreichen Beziehungen zum Leberstoffwechsel, ein Einfluß auf die Bilirubinkonzentration der Duodenalflüssigkeit und damit auf die Bilirubinogenese - soweit diese durch Bilirrubinwerte erfaßt werden kann — nicht nachweisen.

Schrifttumsangabe.

Abelin: Hoppe-Seylers Z. 1933, 217. 109.
Altenburger: Klin. Wschr. 1936, 32. 1129 und zit. nach Taddea.
Ammon: Z. ärztl. Fortbild. 1936. 673.
Aßmann: M. m. W., 1931. 221.
Bauer: Berl. Klin. Wch. 1912, 31.
— und Feil: Z. klin. Med. 1933, 128. 77 und 99.
Berger, Hartmann und Leubner: Wien. Arch. inn. Med. 1933, 28. 1.
v. d. Bergh: zit. nach Klin. Wschr. 1927, 44. 2076 und zit. nach Lepehne.
— und Shapper: Berl. Klin. Wch. 1914, 31.
Besuglow und Tutkewitz: Z. exper. Med. 1933, 87, 32.
Bickel: zit. nach Dobreff.
Bock: zit. nach Klin. Wch. 1924. 14. 589.
Böger und Martin: M. m. W. 1934, 1933.
Boyden: zit. nach Jakoby.
Breusch und Scalabrino: Z. exper. Med. 1934, 94, 369.
Bronner: Bruns Beiträge 1928. 142. 48.
Buma.: zit. nach v. Friedrich.
Charles: zit. nach Thaddea.
Colazzo: Biochem. Z 1923, 136, 20.
Demole und Ippen: Hoppe-Seylers Z. 1933, 233. 226.
Diehl, Moll und Schroeder: Klin. Wch. 1933, 30. 1073.
Dienst und Doering: Klin. Wch. 1933, 49. 1749.
Dietrich: M. m. W. 1936, 8. 313.
Dinkin und Lichting: zit. nach Klin. Wch. 1922, 17. 850.
Dobreff: Arch. f. Verd.-Krh., 1931, 41. 16.
Domagh und Dobeneck: Virch. Arch., 1933, 290. 385.
Einhorn: Arch. f Verd.-Krh. 1922, 29 Heft 5/6 und Arch. f. Verd.-Krh. 1927, 40. 239 und zit. nach v. Friedrich.
Elek: Klin. Wch. 1924, 4 14 und 1924, 6. 254.
Eppinger: Handbuch der normalen und path. Physiologie, Bd. III, 1927 und Hepatolienale Erkrankungen, 1920 und zit nach Klin. Wch. 1923. 19. 926.
Ernst und Halley: Z. exp. Med. 1931. 78. 323.
Eufinger und Gottlieb: Klin. Wch. 1933. 36. 1397.
v. Euler: Angew. Chemie 1934. 550.
— und Klußmann: Hoppe-Seylers Z. 1932. 213.
v. Fellenberg: Biochem. Z. 1932, 253. 53.
Felsenreich und Satke: Arch. f. Verd.-Krh. 123. 31. 253.
Fischbach und Terbrüggen: Klin. Wch. 1937. 32.
Forst: Handbuch der exp. Phar. 3, 4. Teil.
v. Friedrich: Handbuch der biol. Arbeitsmethoden, Abtl. IV. Teil 6.
— und Neumann: D. m. W. 1921. 2.
Fuchs: zit. nach v. Friedrich.
Giedlosz: zit. nach Kongreßzentralbl. inn. Med. 1936. 84. 463.
Glick und Biskind: zit. nach Thaddea.

Glum: zit. nach Euler und Klußmann
Gundelmann: Bruns Beiträge Bd. 128. H. 1.
Hallay: zit. nach Klin. Wch. 1926, 23 und Arch. f. exer. Path. und Physiol. Bd. 107 H. 3/4 und 115, H. 1/4.
Hannes: zit. nach Thaddea.
Harris und Ray: zit. nach H. Schroeder.
Heilmyer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1931. 171. 515.
Hellmuth: zit. nach Felsenreich und Satke.
Herzfeld: zit. nach v. Friedrich und Sowalischina, Arch. f. Verd.-Krh. 1929 45. 389.
Heyer: zit. nach Ballowitz, Arch. f. Verd.:Krh. 1930. 47. 169.
Hollander: zit. nach Berger, Hartmann und Leubner.
Hochstädt: Wien. Ges. f. inn. Med., 1936. 8. 5.
Hirose: D. m. W. 1912. 38.
Hoesch: zit. nach Lepehne.
Jarno und Landorfy: zit. nach Klin. Wch. 1922. 17. 850.
Jakoby: Klin. Wch. 1930. 7. 307.
Jolles: zit. nach v. Friedrich.
Karrer und Zehender: zit. nach Thaddea.
Karschner und Oleron: zit. nach Berger, Hartmann und Leubner.
Kast: kit. nach Dobreff.
Kaufmann und Drigalski: Klin. Wch. 1933. 306.
Keeser: Arch. exper. Path. 1935. 179. 310.
Knittel: Z. exper. Med. 1936. 76. 362.
Kloddniszki: zit. nach Jakoby.
Koser: Naunyn-Schmiedebergs W. 1936. 180. 183.
Kosters: Klin. Wch. 1936. 1557.
Krauß: zit. nach Schilling.
Kreitmair: Naunyn-Schmiedebergs W. 1934. 176. 326.
Küster und Holtum: zit. nach Aschoff, Klin. Wch. 1924. 22. 961.
Kuhn, Brockmann und Tecklenburg: Hoppe-Seylers Z. 1933. 221. 117.
Kusczynski: zit. nach Dermann.
Langenheinrich: zit. nach Wittkower.
Laqueur, Wolff und Dingemanse: D. m. W. 1928. 36. 1495
Lasch: Klin. Wch. 1935. 30. 1070.
— und Roller: Klin. Wch. 1937. 36. 1253 und 1936. 1036.
Lauerssen und Sauerbruch: Klin. Wch. 1936. 32 1137.
Leites und Isabolinskaja: Klin. Wch. 1933. 4. 149.
Lepehne: Sammlungen zwangl. Abhandl. aus d. Gebiete der Verd. und Stoffwechselkrh., XI. Bd., 1927, Klin. Wch. 1924. 2. 73 und Zieglers Beitr. 1917. 64.
Löhr: Arch. f. exp. Path. 1936. 180. 344.
Mautner: Klin. Wch. 1924. 51. 2321.
— und Pick: zit. nach Mautner.
Medak und Pribam: zit. nach Neubauer und v. Friedrich.
Meulengracht: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1921. 137.
Michel: zit. nach Thaddea.

Moll, Domagh und Laqueur: Klin. Wch. 1933. 466.
Moore: zit. nach Lasch.
Mouriquand: zit. nach Thaddea.
Neidhardt: Ther. Gegenwart, 1937. Nr. 7.
Neubauer: Klin. Wch. 1925. 19. 926.
Okada: zit. nach Mautner.
Osiander: Volksarzneymittel S. 18 ff.
v. Pantschenko-Jurewics und Kraut: Biochem. 1934. 275. 114 und 1934. 285. 407.
Pick: zit. nach Bock, Klin. Wch. 1924. 14. 587.
— und Wagner: Wien. med. Wch. 1923. 93. 695.
Plaut und Bülow: Klin. Wch. 1935. 1318.
Pollak: Gesellsch. f. inn. Med. Wien 1923. 18. 1.
Prevot und Binet: zit. nach Thaddea.
Purr: zit. nach Thaddea.
Rademacher: Erfahrungsheilkunde 1931.
Robson: zit. nach Trommer und Hempel.
Roller: Med. Kl. 1936. 898 und 1936 Nr. 27 und zit. nach Thaddea.
Rost: zit. nach Jakoby.
Ruterford: zit. nach Neubauer.
Saiki: Ges. inn. Med. Wien, 9. 2. 27.
Schäfer: Klin. Wch. 1936. 12. 244, 1936. 32. 1029.
Shaper: zit. nach Ernst und Scappanyos, Klin. Wch. 1922. 3. 614.
Schneider und Widmann: zit. nach Thaddea.
Schreus und Carrie: Die med. Welt, 1935. 32. 1135.
Schroeder, H. D. med. W. 1938. 14. 469.
— und Dormann: Endokrinologie 1936. 17. 145.
— und Einhäuser: M. m. W. 1936. 23. 923.
Schullzer: zit. nach Stepp, Kühnau und Schroeder.
Silva Mello: Berl. Wch. 1916. 11.
Smithies: zit. nach Berger, Hartmann und Leubner.
Sümeggi und Csaba: zit. nach Schreus und Carrie.
Specht: zit. nach Trommer und Hempel.
Spiro: zit. nach Jakoby.
Sprengler: M. m. W. 1937. 20. 779.
Stepp: Z. f. klin. Med. 1920. 89. 313.
— Kühnau und Schroeder: Die Vitamine und ihre klinische Anwundung. 1936.
— und Schroeder: Klin. Wch. 1935. 5. 147, 1936. 8. 313 und 1936. 898.
Stransky: zit. nach Jakoby.
Strauß: Klin. Wch. 1930. 52. 244.
Tagle und Kurth: Klin. Wch. 1937. 51. 1795.
Thaddea: D. m. W. 1938. 14. 492.
Trommer und Hempel: Klin. Wch. 1927. 15. 678.
Tunutti: Med. Sektion Breslau 10. und 24. 6. 1936.
Voit: zit. nach Jakoby.
Wagner und Pams: zit. nach Unshelm, D. med. W. 1934. 17. 635.
Warburg: zit. nach Stepp, Kühnau und Schroeder.

Weber: Med. Ges. Leipzig 19. 1. 37.
Weilhammer: zit. nach Retzlaff, Klin. Wch. 1922. 17. 850.
Wendt und König: Klin. Wch. 1937. 36. 21. 93.
Wittkower: Klin. Wch. 1928. 46. 2193.

Lebenslauf.

Ich wurde am 11. Juli 1909 in München als Sohn des 1924 tötlich verunglückten Kaufmanns Otto Leibig geboren. Nach Besuch von 5 Klassen Volksschule trat ich zuerst in die Gisela-Realschule in München, dann in die Rupprecht-Oberrealschule und Luitpold-Oberrealschule in München über. Anschließend an das Abitur (Ostern 1930) belegte ich an der Universität München Rechts- und Staatswissenschaften. Gleichzeitig trat ich beim Stadtrat München in den Verwaltungsdienst ein, löste jedoch mein Dienstverhältnis am 1. April 1932, um an der Universität München Medizin zu belegen und mich später der Gerichtlichen Psychiatrie zuwenden zu können. In München war ich zu diesem Zwecke während meiner klinischen Semester längere Zeit an der klinischen Abteilung der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie tätig. Das medizinische Staatsexamen legte ich in Berlin am 8. September 1937 ab, die Approbation als Arzt erhielt ich am 15. Oktober 1938.